Aus der WE Klinische Pharmakologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. H. Kewitz)

PHARMAKOKINETIK DES LANATAGLYKOSIDS ß - METHYLDIGOXIN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christa Pellnitz, geb. Rennekamp
Berlin

1977

Aus der WE Klinische Pharmakologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

(Direktor: Professor Dr. H. Kewitz)

Pharmakokinetik des Lanataglykosids ß - Methyldigoxin im menschlichen Organismus

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christa Pellnitz, geb. Rennekamp
Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent : Professor Dr. Rietbrock
Korreferent : Professor Dr. Müller-Oerlinghausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 22.11.1977

Inhaltsverzeichnis — Seite

A. EINLEITUNG 1 - 5

1. Chemie des Digoxins und seines Methylderivates
2. Pharmakokinetik

B. METHODIK 6 - 11

1. Substanzen
2. Versuchspersonen
3. Versuchsablauf
4. Analytische Verfahren
   a) Bestimmung der Dosis
   b) Aufarbeitung des Plasmas
   c) Aufarbeitung des Urins
   d) Aufarbeitung des Stuhls
5. Rechnerische Auswertung

C. ERGEBNISSE 12 - 30

1. Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma
2. Ausscheidung im Urin
3. Ausscheidung im Stuhl
4. Bilanz
5. Berechnung der Resorption
6. Kinetik der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion im Plasma, Urin und Stuhl

D. DISKUSSION 31 - 41

1. Bemerkungen zum Versuchsablauf
2. Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma und Urin
3. Ausscheidung im Urin und Stuhl
4. Polare Fraktion im Plasma, Urin und Stuhl

E. ZUSAMMENFASSUNG 42

F. LITERATURVERZEICHNIS 43

G. LEBENSLAUF

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0030

EINLEITUNG

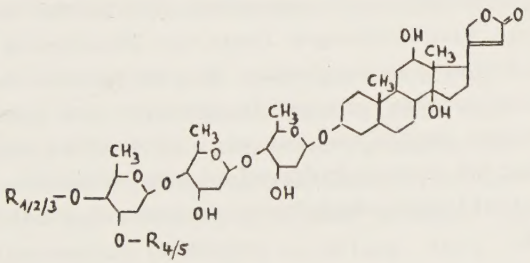
Chemie des Digoxins und seines Methylderivates

Digoxin besitzt vier freie Hydroxylgruppen im Zuckeranteil und die beiden Hydroxylgruppen an C_{12} und C_{14}. Allen Herzglykosiden gemeinsam, so auch dem Digoxin ist das Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst, das neben den beschriebenen Substituenten an C_{17} einen ungesättigten fünfgliedrigen Laktonring besitzt. Folgende Ringverknüpfung ist für Herzglykoside charakteristisch: AB cis, BC trans und CD cis. Die in ß-Stellung stehende Hydroxylgruppe an C_3 ist mit der ersten Digitoxose ätherartig verbunden. Die Digitoxosen sind ß-glykosidisch untereinander verknüpft und nur in Verbindung mit den Herzglykosiden bekannt geworden.

Vor kurzem wurde der durch selektive Methylierung der C_4-ständigen Hydroxylgruppe der terminalen Digitoxose von KAISER 1971 dargestellte Methyläther des Digoxins, das ß-Methyldigoxin, in die Therapie eingeführt.

Abb. 1

R_1: - H
R_2: - CH_3
R_3: - C-CH_3 (=O)
R_4: - H
R_5: - C-CH_3 (=O)



R_1R_4: Digoxin
R_2R_4: ß-Methyldigoxin
R_3R_4: ß-Acetyldigoxin
R_1R_5: a-Acetyldigoxin

Pharmakokinetik

"Pharmakokinetik ist die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und Pharmakon" (F.H.DOST). Der Ablauf der Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung eines Pharmakons ist mittels pharmakokinetischer Parameter beschreibbar. Die Wertigkeit dieser Parameter für den Kliniker wird umso bedeutender, je besser pharmakologische Modelle die Korrelation zwischen Pharmakokinetik und klinischer Wirkung beschreiben. Über Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen und weiterhin zu definierten Wirkungsparametern wird versucht, das Ausmaß des pharmakologischen Effektes zu erfassen.

Die in der Therapie verwendeten Digitalisglykoside zeigen hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Herz kaum qualitative Unterschiede. Die Einsatzmöglichkeiten der einzelnen kardiotonen Steroide werden so allein bestimmt von Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik. Zahlreiche klinische Untersuchungen fordern von einem "idealen" Herzglykosid eine möglichst hohe Resorptionsgeschwindigkeit, einen raschen Wirkungseintritt und eine geringe Kumulation infolge mittlerer bis hoher Abklingquote.
Bisher (ORZECHOWSKI 1968) wurde die Korrelation von guter Resorption, verzögertem Wirkungseintritt, langer Wirkungsdauer bei unpolaren Glykosiden und schlechter Resorption und schnellem Wirkungsverlust bei polaren Glykosiden als zwingend und unveränderlich angesehen. Den Versuchen zur Überwindung dieses Zusammenhanges liegt die Überlegung zugrunde, daß die Löslichkeitseigenschaften der Herzglykoside vom Anteil der freien Hydroxylgruppen in Aglykon- und Zuckerkomponente bestimmt werden und man eine Steigerung der Lipophilie durch Verschluß dieser Hydroxylgruppen erreicht, während die Eliminationsgeschwindigkeit nicht in gleichem Maße vermindert wird.

Nach MEGGES und REPKE (1961) soll der Verschluß durch Acetylgruppen eine verbesserte Resorption gewährleisten. Auf dem Weg durch die Darmwand dienen die Acetylgruppen nur als "Gleitschienen", die dann durch die ubiquitär vorkommenden Esterasen im Organismus schnell abgespalten werden, so daß das ursprüngliche polare Glykosid mit der ihm eigenen Eliminationsgeschwindigkeit zur Wirkung kommt. Diese Erwartungen haben sich teilweise nicht erfüllt, z.B. im Falle des Pentaacetylgitoxin, das bei erheblicher Resorptionssteigerung auch eine wesentlich vergrößerte Wirkungsdauer aufweist (FIEHRING und Mitarb. 1963, STORZ 1968). Außerdem ist mit dem Verschluß von Zuckerhydroxylgruppen immer eine Verminderung der absoluten Wirksamkeit verbunden (KAISER 1971).

In den Laboratorien von Boehringer Mannheim wurde die in der Zucker- und Glykosidchemie häufig angewendete Methylierungsmethode nach KUHN und TRISCHMANN (1963) ein in 4-Stellung der endständigen Digitoxose methyliertes Digoxin, der Methyläther des Digoxin, das ß-Methyldigoxin, hergestellt.
Dieses Glykosid vereint nahezu die schon zitierten Grundforderungen, die an ein orales Glykosid gestellt werden müssen.
Das vor kurzem auf den Markt gelangte ß-Methyldigoxin (Lanitop^{R}) wurde von verschiedenen Wissenschaftlern in Tierexperimenten und in der Klinik in Humanversuchen untersucht.
Die in der Literatur niedergelegten tierexperimentellen und klinischen Befunde über die Pharmakokinetik von ß-MD und hierbei insbesondere über die wichtigen Parameter Resorption und Abklingquote weichen zum Teil erheblich voneinander ab, wobei die Schwankungen auch über etwaige Speziesunterschiede hinausgehen (CARBONIN u. Mitarb. 1971, CZERWEK u. Mitarb. 1971, KÖHLER u. Mitarb. 1971, KRÄMER u. HOCHREIN 1972, LARBIG u. Mitarb. 1971, RUMMEL u. NIEDERLÄNDER 1971, SCHAUMANN u. WEGERLE 1971, WIRTH u. Mitarb. 1972).

Abhängig von der Wahl der Wirkungsparameter und des Versuchsaufbaues sind die erstellten Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Noch unsicherer sind bei den klinischen Untersuchungen allgemeine Kriterien der Glykosidwirkung. Dagegen zuverlässiger sind objektive Kriterien wie z.B. 30 sec-Belastungsvenendruck (KÖNIG u. OHLY 1970) und das Verhalten der tachykarden Flimmerarrhythmie (STORZ 1970). Trotzdem unterscheiden sich jedoch die direkt gemessenen pharmakokinetischen Werte häufig deutlich von den wirkungskinetischen Daten.
So lassen sich aus derartigen Arbeiten eigentlich nur dann relative Aussagen gewinnen, wenn mit identischer Methode vom gleichen Untersucher verschiedene Glykoside vergleichend untersucht werden. Zusätzlich trägt zur weiteren Unsicherheit in der Bewertung der Wirkung von Herzglykosiden die unterschiedliche biologische Verfügbarkeit von Präparaten unterschiedlicher galenischer Zubereitung bei. Bereits 1966 wiesen GRAUWILER u. Mitarb. darauf hin, daß unterschiedliche Lösungsvermittler den Resorptionsvorgang ein und desselben Glykosids wesentlich beeinflussen können. Klinische Parameter von Digoxin und seinen Derivaten (KOENIG u. OHLY 1970, KÖHLER u. Mitarb. 1971), wie Abklingquote und HWZ der pharmakologischen Wirkung am Rezeptor stimmen nicht mit pharmakokinetischen Parameter wie Eliminationskonstante bzw. biologische HWZ überein (BLANKERT u. PREISIG 1970, DENGLER u. Mitarb. 1973, DOHERTY u. Mitarb. 1970, RUIZ-TORRES u. BURMEISTER 1971). Die in den bisherigen Untersuchungen von Digoxin und Derivaten durch Messung der Plasmaspiegel über 48h ermittelte HWZ beträgt 1,2-2.3d entsprechen einer Abklingquote von 26-44%. Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Widerspruch zur Praxis, in der aus klinischen Untersuchungen eine Abklingquote von 3d ermittelt wurde.

Bei letzterem ist weiterhin interessant, wie gut die Korrelation zwischen pharmakokinetischen Daten (HWZ) und wirkungskinetischen Daten (Abklingquote) ist. Nur wenn eine derartige Korrelation gefunden werden kann, haben pharmakokinetische Daten praktische Relevanz.

Die bisher in der Literatur niedergelegten recht unterschiedlichen Angaben über pharmakokinetische Parameter von ß-MD beim Menschen wie Höhe und Zeitpunkt der Blutspiegelmaxima nach oraler Gabe, Resorptionsgeschwindigkeit und -quote, Eliminationsgeschwindigkeit und Ausscheidungswege wie Urin und Stuhl nach intravenöser wie oraler Gabe waren Anlaß zur vorliegenden Studie, die im Rahmen einer Reihe von ähnlichen Untersuchungen über Herzglykoside entstand.

METHODIK

Substanzen:

12-a^{3}H-4''' Methyldigoxin, spezifische Aktivität 431 uCi/mg.

Die Substanz wurde freundlicherweise von der Firma Boehringer Mannheim zur Verfügung gestellt.

Versuchspersonen:

Die Untersuchungen wurden an Patienten der Hautklinik mit lokalen Hauterkrankungen und an gesunden Probanden durchgeführt. Alle Versuchspersonen stellten sich freiwillig zur Verfügung und wurden über Art und Durchführung der Untersuchung sowie deren mögliche Nebenwirkungen in Anwesenheit von Zeugen aufgeklärt. Über die Einverständniserklärung und die Aufklärung der Probanden wurden Protokolle angefertigt. Ferner wurde bei jeder Versuchsperson ein klinischer Status erhoben, ein großes Blutbild angefertigt und Bestimmungen der BSG, des Gesamteiweißes, der SGPT, SGOT, des Kreatinin im Serum durchgeführt und ein Harnstatus erhoben. Über Alter, Geschlecht, Gewicht und Applikationsart gibt Tabelle 1 Aufschluß.

Versuchsablauf:

Das Glykosid wurde nach einem Frühstück, bestehend aus 1-2 Brötchen mit Butter und Marmelade sowie 1-2 Tassen Kaffee oder Tee verabreicht. Bei den oralen Studien wurden 0,2mg (2ml Lösungen in Ampullen) in 50ml Tee verabfolgt. Zur intravenösen Gabe des Glykosids wurden 0,2mg/2ml mit 5ml 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt und über 1 Minute injiziert. Die Entnahme von Blutproben erfolgte in den ersten 12 Stunden mittels Braunüle (Nr.1). Neben der Leerwertbestimmung wurden die Blutproben nach 2, 4, 6, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten und nach 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 Stunden in mit Heparin beschickten Gläsern entnommen. Bei oraler Gabe gelten die gleichen Entnahmezeiten, die 2 Minuten-Entnahme entfällt. Urin und Stuhl wurden von den Probanden spontan in unregelmäßigen Abständen getrennt gesammelt. Die Sammelperiode erstreckt sich über 168 Stunden.

Tab. 1

a. Intravenöse Gabe

Proband	Alter in Jahren	Körpergewicht in kg	Geschlecht
G.M.	47	65.3	M
Z.K.	56	64.5	M
Z.F.	36	79.5	F
E.C.	77	70.1	F
F.A.	25	61.0	F
F.G.	67	91.7	M

b. Orale Gabe

Proband	Alter in Jahren	Körpergewicht in kg	Geschlecht
T.E.	64	64.0	F
V.Q.	38	64.0	M
G.I.	58	70.3	M
K.O.	60	61.6	F
J.M.	50	82.0	M
G.V.	27	67.0	M

M = männlich F = weiblich

Analytische Verfahren:

Die Messung der Tritiumaktivität erfolgt in einem Packerd Tri-Carb Liquid-Scintillation Sprectrometer Modell 3380 (LSS). Die Quentschkorrektur erfolgt durch einen externen Standard in Kombination mit der Kanalverhältnismethode mit einem Automatikzusatz Modell 544. Die Scintillationsflüssigkeit besteht aus 10% Naphtalin, 0,98% Diphenyloxazol, 0,02% 1,4-Bis-2,4-Methyl-5-Phenyloxazolbenzol in Dioxan.

Bestimmung der Dosis:

Von den verwendeten Lösungen wird durch Wägen eines definierten Volumens mit bekanntem Radioaktivitätsgehalt das spezifische Gewicht bestimmt. Der Ampulleninhalt wird mit einer vorher abgewogenen Einmalspritze aufgezogen und das Gewicht der Flüssigkeit rückgewonnen. Nach Applikation des Glykosids wird die Spritze mit 10 ml 96%igem Äthanol mehrfach gespült und die verbliebene Restaktivität bestimmt. Dieses wird von der ursprünglich in der Spritze enthaltenen Radioaktivität zur Ermittlung der exakten Dosis abgezogen (Dosisrückbestimmung)

Aufarbeitung des Plasmas:

Das Venenblut wird nach Heparinzusatz bei 3 000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. In den ersten 12 Stunden werden von jeder Blutprobe nach Abheben des Plasmas 3 x 0,5ml Plasma direkt 10ml Scintillationsflüssigkeit zugesetzt. Die Zugabe von Thixotropic Gel Powder (Packert) verhindert eine durch ausgefälltes Eiweiß bedingte inhomogene Verteilung der Radioaktivität im Zähltöpfchen. Eine direkte Bestimmung der Plasmaradioaktivität zu den späteren Zeitpunkten ist nicht möglich, da die Konzentrationen im Plasma nach 12-24 Stunden bereits so stark abgefallen sind, daß zu deren Nachweis eine größere Plasmamenge verwendet werden muß.

Zur Bestimmung der Plasmaradioaktivität bis zu 144 Stunden wird nach folgendem Anreicherungsverfahren verfahren. 5,Oml Plasma werden in einem Rundkolben lyophilisiert, das Lyophilisat pulverisiert und mit 10,Oml Methanol die Radioaktivität extrahiert. In einer Kühlzentrifuge (Automatic Refrigerated Centrifuge Sorvall Superspeed RC 2-8) wird das gefällte Plasmaeiweiß bei 10 000 U/min für 10 Minuten scharf abzentrifugiert, der Überstand anschließend dekantiert, bei 37°C im Wasserbad zur Trockene gebracht, mit exakt 1,5ml Methanol wieder aufgenommen und nach nochmaligem Zentrifugieren 1,Oml des Methanolüberstandes zur Aktivitätsbestimmung in ein Zähltöpfchen pipettiert. Die Ausbeute dieses Anreicherungs- und Extraktionsverfahrens im Verhältnis zu den direkt bestimmten Tritiumkonzentrationen im Plasma liegt im Mittel bei 91,5± 1,8%.

Bestimmung des nicht mit $CHCL_3$-extrahierbaren Anteils:

Zur Bestimmung der chloroformunlöslichen Fraktion im Plasma der ersten 12 Stunden werden entsprechend den Entnahmezeiten je 5,0 ml Plasma lyophilisiert, pulverisiert, die Radioaktivität mit Methanol extrahiert und die Methanolphase im Wasserbad bei 37°C zur Trockene gebracht. Danach wird die Aktivität mit 5,Oml Aqua bidest. gelöst und ein Aliquot von 0,5ml dieser wässrigen Phase zur Messung in den LSS eingesetzt (A-Wert). Nach dreimaligem Ausschütteln der wässrigen Phase mit dem doppelten Volumen Chloroform für jeweils 10 Minuten und anschließendem Zentrifugieren bei 3 000 U/min.10 Minuten lang wird die Radioaktivität in 1,Oml der Wasserphase erneut bestimmt (B-Wert).

Aufarbeitung des Urins:

Von den jeweils anfallenden spontan gelassenen Urinen werden nach der Bestimmung des Volumens dreimal 0,2ml Urin mittels Eppendorf-Pipette zur Radioaktivitätsbestimmung direkt mit 10,0ml Scintillationsflüssigkeit versetzt und im LSS gemessen (A-Wert).

Bestimmung des nicht mit $CHCl_3$-extrahierbaren Anteils:

5,0 ml Urin werden dreimal mit dem doppelten Volumen Chloroform extrahiert und bei 3 000 U/min zentrifugiert. Die Chloroformphasen werden verworfen und nachfolgend 3 x 0,2 ml der wässrigen Urinphase zur Aktivitätsmessung im LSS eingesetzt (B-Wert). Aus dem Verhältnis der A-Werte zu den B-Werten errechnet sich der nicht mit Chloroform extrahierbare prozentuale Anteil im Urin.

Aufarbeitung des Stuhls:

Je nach Menge werden die Kotportionen mit ca. 100-200 ml Aceton (DAB7) am Vortemixer homogenisiert und die Acetonphasen nach Zentrifugieren bei 3 000 U/min 20 min lang dekantiert. Der zurückgebliebene Stuhl wird danach erschöpfend mit jeweils 50-100 ml Aceton extrahiert, zentrifugiert und die Acetonphasen vereinigt. Nach Filtration und Bestimmung des Volumens werden 3 x 0,2 ml entnommen und unter Zusatz von je 0,2 ml Perhydrol in ein Glaszähltöpfchen pipettiert. Nach ca. 24 - 48 Std. sind die Proben soweit gebleicht, daß sie ohne starken Löscheffekt im LSS gezählt werden können. Nach Zugabe von 10 ml Scintillationsflüssigkeit werden die Proben über Nacht im Dunkeln kühl aufbewahrt und am nächsten Tag zur Messung in den LSS eingefahren. Die Ausbeute dieses Verfahrens liegt im Mittel bei 90%.

Bestimmung des nicht mit $CHCl_3$-extrahierbaren Anteils:

Von den einzelnen Acetonphasen werden je 5.0 ml in Schliffgläsern bei 37°C zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird anschließend mit 5.0 ml Aqua dest. aufgenommen, geschüttelt und 3 x 0.2 ml dieser wässrigen Phase in ein Glaszähltöpfchen mit 0.2 ml Perhydrol versetzt (A-Wert).
Nach dreimaligem Ausschütteln mit jeweils 10 ml Chloroform wird auf die gleiche Weise der B-Wert zur Bestimmung des nicht mit Chloroform extrahierbaren Anteils im Stuhl entnommen.

Rechnerische Auswertung:

Die Bestimmung der Mittelwerte $\bar{x} = \frac{x}{n}$, sowie der mittleren Abweichung der Mittelwerte $S_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$ erfolgt auf üblichem Weg. Die Prüfung der Signifikanz wird mittels des STUDENT-Testes für ungepaarte Kollektive vorgenommen.

ERGEBNISSE

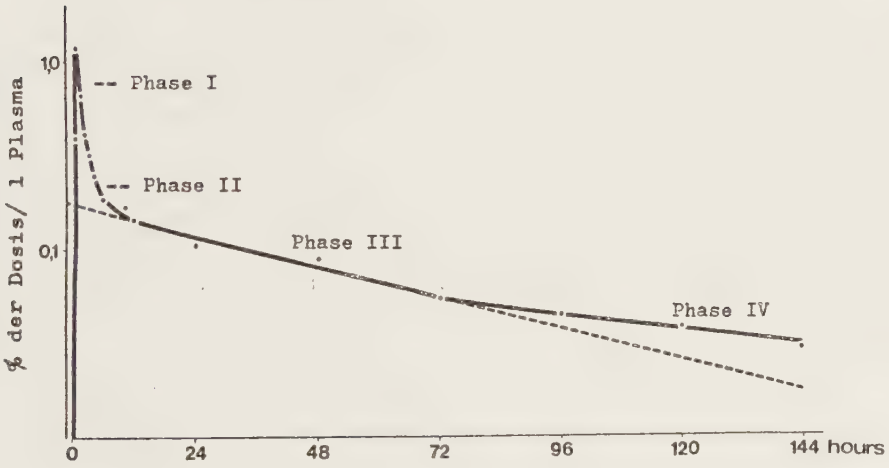
Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach intravenöser und oraler Gabe von ß-MD:

Abb. 2 zeigt die Konzentration der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von 100 uCi ^{3}H-markiertem ß-MD bei einem Patienten G.M. Infolge hoher Invasionsgeschwindigkeit innerhalb der ersten halben Stunde steigt die Radioaktivität im Plasma in den ersten Minuten rapide an und erreicht im Durchschnitt bereits nach ca. 15 Minuten maximale Plasmaspiegel mit einer Höhe von 1.05 $\pm$ 0.21 % der Dosis / l Plasma (Tab. 2). Die Invasionsgeschwindigkeit übersteigt die Verteilungsgeschwindigkeit offenbar erheblich, so daß ein ausgeprägtes nose-phänomen zu beobachten ist (Phase I).

Wenige Minuten nach Beendigung der intravenösen Injektion von ß-MD finden sich im zirkulierenden Plasma nur noch 10-15% der verabfolgten Radioaktivität. Die nach der Durchmischungszeit bei intravenöser Gabe zu diesem Zeitpunkt gemessene Plasmakonzentration liegt im Mittel bei 3.84 $\pm$ 0.30 % der Dosis pro Liter Plasma. Bis etwa zur 30.Minute fällt die ^{3}H-Aktivität im Plasma mit hoher Geschwindigkeit ab und beträgt zu dieser Zeit 1.09 $\pm$ 0.11 % der Dosis pro Liter Plasma. Von etwa der 4.Stunde an ist weder in der Höhe der Konzentrationen noch in der Abnahmegeschwindigkeit der ^{3}H-Aktivität ein signifikanter Unterschied in der Plasmakinetik nach oraler und intravenöser Gabe von ß-MD feststellbar. Bei acht von zwölf Patienten läßt sich die weitere Kinetik der Plasmakonzentrationen in drei Phasen unterteilen. Innerhalb der ersten Stunden nehmen die Konzentrationen der Radioaktivität im Plasma bis ungefähr zur 12.Stunde schnell ab (Phase II). Von diesem Zeitpunkt scheint ein erstes Verteilungsgleichgewicht erreicht zu sein. Zwischen der 12. und der 48. - 72./96. Stunde erfolgt der Abfall der ^{3}H-Plasmakonzentration einer einfachen Exponentialfunktion mit einer HWZ von 1.08 - 2.04 Tagen (Phase III).

Abb.: II

Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach oraler Gabe von ß-Methyldigoxin (Dosis 100 uCi ^{3}H-ß-MD) in % der Dosis pro Liter Plasma bei einem Probanden G.V.



Tab.: 2
Höhe (y) und Zeitpunkt (t) der Tritiumplasmakonzentrationen nach oraler Gabe von ß-Methyldigoxin ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

	$t_{max.}$ (min.)	$y_{max.}$ (% d.Dosis/l)
T.E.	17	0.80
V.Q.	18	1.83
K.O.	-	-
G.V.	14	0.91
J.M.	18	0.65
G.V.	10	1.08
$\bar{x}$	15.4	1.05
$\pm S\bar{x}$	$\pm$ 1.5	$\pm$ 0.21

Tab.: 3

Proband	Halbwertzeit (Tage)	
	phase III	phase IV
G.M., i.v.	1.62	2.50
Z.K., i.v.	1.08	4.00
Z.F., i.v.	1.38	2.00
E.C., i.v.	1.12	2.92
F.A., i.v.	1.17	2.17
T.E., p.o.	1.34	3.00
V.Q., p.o.	1.67	3.75
G.V., p.o.	1.08	2.10
K.O., p.o.	1.44	1.44
F.G., i.v.	2.04	2.04
J.N., p.o.	1.55	-
C.V., p.o.	1.79	-

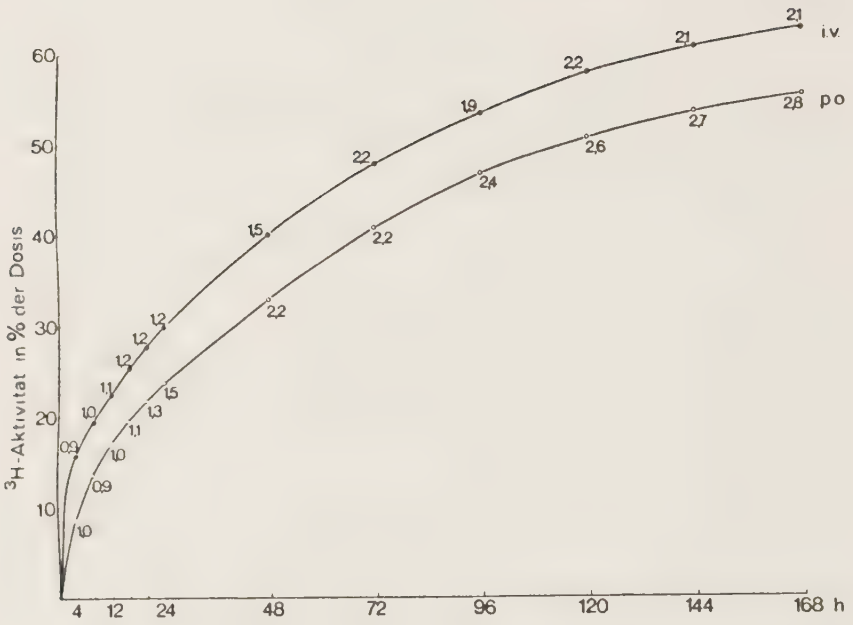
Danach zeigen die Plasmaspiegelkurven einen Abfall mit einer HWZ von 1.44 - 4.0 Tagen (Phase IV) (Tab. 3).

Bei zwei Patienten (F.G. i.v., K.O. per os) kann man nach der 12.Stunde den gesamten Verlauf der ^{3}H-Konzentrationen mit einer einfachen Exponentialfunktion beschreiben. Bei den Patienten (J.M. per os, G.V. per os) wurden die Plasmakonzentrationen nur bis zur 72. bzw. 96.Stunde gemessen.

Renale Elimination von ^{3}H-Radioaktivität:

Die Höhe der Ausscheidung der Gesamtradioaktivität über die Niere liegt innerhalb von 7 Tagen bei 62.17 $\pm$ 2.10 % der Dosis nach i.v. und bei 55.20 $\pm$ 2.83 % der Dosis nach oraler Gabe von ^{3}H-ß-Methyldigoxin (Tab. 4/5 / Abb.III).
Dabei fällt auf, daß die erhöhte Ausscheidung nach i.v.Gabe gegenüber der oralen Applikation ausschließlich auf die jeweils nach i.v.Gabe höhere Ausscheidung in den ersten 24 Stunden zurückzuführen ist. Dieser Unterschied von ca. 7 % der Dosis in der renalen Elimination der Gesamtradioaktivität ist signifikant $2P<0.1$, und er entspricht im wesentlichen der Differenz der Ausscheidung in den ersten 4 Std. nach Applikation des Glykosids. Die Gliederung des ersten Tages in kleinere Zeitintervalle verdeutlicht, daß die renale Ausscheidung der Radioaktivität in den ersten 4 Stunden mit 15.43 $\pm$ 0.89 nach i.v. und 8.71 $\pm$ 1.01 % der Dosis nach oraler Gabe renal eliminiert wird (Tab. 4a, b). Nach 8 Stunden zeigt die renale Ausscheidung der Radioaktivität keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Bereits nach 24 Std. ist nahezu die Hälfte der im gesamten Zeitraum von 7 Tagen ausgeschiedenen Gesamtradioaktivität renal eliminiert.

Abb.: III



Kumulative ^{3}H-Ausscheidung im Urin in % der Dosis innerhalb von 168 h mit Angabe $\pm$ S $\bar{x}$ der Mittelwerte

Tab. 4 a

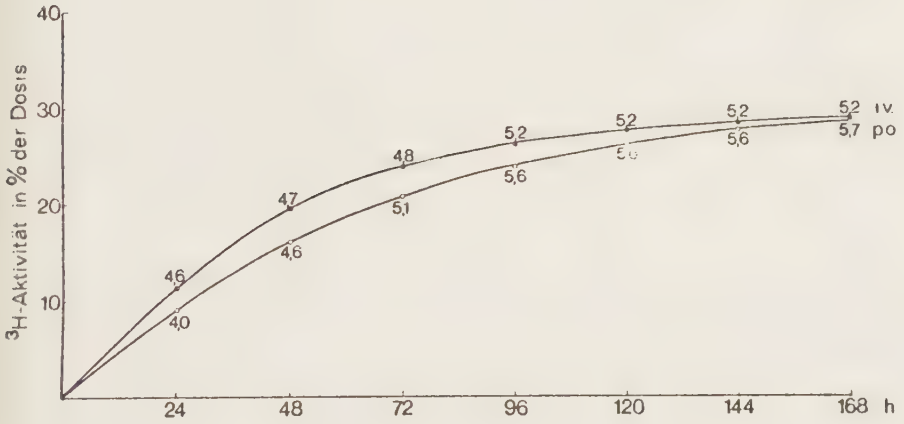
Kumulative ^{3}H-Ausscheidung im Urin in % der Dosis innerhalb von 168 h

		0-4	0-8	0-12	0-24	0-48	0-72	0-96	0-120	0-144	0-168
Z.F.	i.v.	20.00	24.00	27.00	33.95	44.78	51.76	55.62	58.70	61.00	62.46
Z.K.	i.v.	14.75	18.50	21.25	29.25	37.30	43.46	48.55	51.57	54.27	55.60
F.G.	i.v.	14.75	19.00	21.75	28.90	38.31	44.97	51.01	55.88	59.17	61.80
G.M.	i.v.	16.00	20.20	22.95	29.90	40.62	48.00	54.15	58.43	60.79	62.27
E.C.	i.v.	12.10	15.50	18.20	25.20	35.41	42.69	49.68	55.03	57.59	59.55
F.A.	i.v.	15.40	20.80	25.00	33.80	43.72	56.47	61.19	67.12	69.34	71.26
V.R.	i.v.	15.00	17.80	20.40	27.70	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$		15.43	19.40	22.36	29.81	40.02	47.89	53.37	57.79	60.36	62.17
$\pm S\bar{x}$		0.89	1.00	1.11	1.19	1.51	2.19	1.91	2.15	2.06	2.10
T.E.	p.o.	10.25	14.95	17.45	23.65	32.48	39.70	45.03	49.07	52.28	53.81
V.Q.	p.o.	5.30	8.80	11.40	15.00	23.50	31.00	37.00	41.00	44.50	47.00
K.O.	p.o.	11.10	15.00	17.75	25.55	35.74	42.76	49.25	53.42	55.76	57.51
G.V.	p.o.	6.50	12.50	16.00	23.15	31.61	41.73	47.45	48.86	49.83	50.66
J.M.	p.o.	6.00	13.80	18.40	26.60	35.30	42.20	47.00	50.60	53.20	55.00
G.V.	p.o.	10.00	14.30	17.60	25.00	38.78	47.19	54.68	60.53	64.55	67.23
G.R.	p.o.	11.80	16.30	19.05	26.80	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$		8.71	13.66	16.81	23.68	32.90	40.76	46.74	50.58	53.35	55.20
$\pm S\bar{x}$		1.01	0.92	0.97	1.54	2.15	2.20	2.36	2.61	2.73	2.83

Tab. 4 b ^{3}H-Ausscheidung im Urin in % der Dosis

		0- 4	4- 8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168
Z.F.	i.v.	20.00	4.00	3.00	6.95	10.83	6.98	3.86	3.08	2.30	1.46
Z.K.	i.v.	14.75	3.75	2.75	8.00	8.05	6.16	5.09	3.02	2.70	1.33
F.G.	i.v.	14.75	4.25	2.75	7.15	9.41	6.66	6.04	4.87	3.29	2.63
G.M.	i.v.	16.00	4.20	2.75	6.95	10.72	7.38	6.15	4.28	2.36	1.48
E.C.	i.v.	12.10	3.40	2.70	7.00	10.21	7.28	6.99	5.35	2.56	1.96
F.A.	i.v.	15.40	5.40	4.20	8.80	9.92	12.75	4.72	5.93	2.22	1.92
V.R.	i.v.	15.00	2.80	2.60	7.30	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$		15.43	3.97	2.96	7.45	9.87	7.87	5.48	4.42	2.57	1.80
$\pm S\bar{x}$		0.89	0.31	0.21	0.26	0.42	0.99	0.46	0.49	0.16	0.20
T.E.	p.o.	10.25	4.70	2.50	6.20	8.83	7.22	5.33	4.04	3.21	1.53
V.Q.	p.o.	5.30	3.50	2.60	3.60	8.50	7.50	6.00	4.00	3.50	2.50
K.O.	p.o.	11.10	3.90	2.75	7.80	10.19	7.02	6.49	4.17	2.34	1.75
G.V.	p.o.	6.50	6.00	3.50	7.15	8.46	10.12	5.72	1.41	0.97	0.83
J.M.	p.o.	6.00	7.80	4.60	8.20	8.70	6.90	4.80	3.60	2.60	1.80
G.V.	p.o.	10.00	4.30	3.30	7.40	13.78	8.41	7.49	5.85	4.02	2.68
G.R.	p.o.	11.80	4.50	2.75	7.75	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$		8.71	4.96	3.14	6.87	9.74	7.86	5.97	3.85	2.77	1.85
$\pm S\bar{x}$		1.01	0.56	0.28	0.60	0.85	0.50	0.38	0.58	0.44	0.28

Abb.: IV Kumulative ^{3}H-Ausscheidung im Stuhl in % der Dosis innerhalb von 168 Stunden mit Angabe ± S $\bar{x}$ der Mittelwerte nach oraler und intravenöser Gabe



Tab. 5 a Kumulative ^{3}H-ausscheidung im Stuhl in % der Dosis

		0-24	0-48	0-72	0-96	0-120	0-144	0-168
Z.F.	i.v.	24.53	32.26	35.46	37.99	39.45	40.11	40.37
Z.K.	i.v.	20.00	29.20	35.06	38.79	40.52	41.45	41.98
G.M.	i.v.	2.93	15.46	20.12	21.32	22.12	22.65	23.18
E.C.	i.v.	3.46	11.19	16.25	19.18	21.18	22.51	23.44
F.A.	i.v.	4.95	9.95	12.30	13.40	14.75	15.50	15.80
$\bar{x}$		11.17	19.61	23.84	26.14	27.60	28.44	28.95
± S$\bar{x}$		4.60	4.66	4.82	5.17	5.21	5.20	5.18
T.E.	p.o.	0.0	6.53	9.46	11.06	12.52	13.45	13.98
K.O.	p.o.	4.40	12.53	18.93	23.59	27.05	29.05	30.25
G.V.	p.o.	17.73	25.99	31.19	34.79	37.32	39.05	40.25
J.M.	p.o.	19.20	28.00	34.00	37.60	39.86	40.66	41.19
G.V.	p.o.	2.65	7.30	10.50	11.69	14.46	16.31	17.21
$\bar{x}$		8.80	16.07	20.82	23.75	26.24	27.70	28.58
± S$\bar{x}$		4.02	4.59	5.10	5.57	5.64	5.62	5.66

Tab. 5 b

^{3}H-Ausscheidung im Stuhl in % der Dosis

		0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168
Z.F.	i.v.	24.53	7.73	3.20	2.53	1.46	0.66	0.26
Z.K.	i.v.	20.00	9.20	5.86	3.73	1.73	0.93	0.53
G.M.	i.v.	2.93	12.53	4.66	1.20	0.80	0.53	0.53
E.C.	i.v.	3.46	7.73	5.06	2.93	2.00	1.33	0.93
F.A.	i.v.	4.95	5.00	2.35	1.10	1.35	0.75	0.30
$\bar{x}$		11.17	8.44	4.23	2.30	1.47	0.84	0.51
$\pm S\bar{x}$		4.60	1.22	0.64	0.51	0.20	0.14	0.12
T.E.	p.o.	0.0	6.53	2.93	1.60	1.46	0.93	0.53
K.O.	p.o.	4.40	8.13	6.40	4.66	3.46	2.00	1.20
G.V.	p.o.	17.73	8.26	5.20	3.60	2.53	1.73	1.20
J.M.	p.o.	19.20	8.80	6.00	3.60	2.26	0.80	0.53
G.V.	p.o.	2.65	4.65	3.20	1.19	2.77	1.85	0.90
$\bar{x}$		8.80	7.27	4.75	2.93	2.50	1.46	0.87
$\pm S\bar{x}$		4.02	0.76	0.71	0.66	0.33	0.25	0.15

Ausscheidung der Gesamtradioaktivität im Stuhl:

Die Gesamtradioaktivitätsausscheidung im Stuhl innerhalb von 7 Tagen beträgt nach i.v. Gabe 28.95 ± 5.18 % und nach oraler Gabe 28.58 ± 5.66% der Dosis (Tab. 5/6, Abb. IV). Obwohl die ^{3}H-Ausscheidung nach oraler Gabe in den ersten Tagen etwas geringer ist als nach i.v.Gabe, so ist der Unterschied jedoch nicht signifikant. Nach Gabe von ß-MD werden bei beiden Kollektiven nahezu identische Mengen an Radioaktivität über den Stuhl eliminiert.

Bilanz:

In Tab. 6 sind die einzelnen Bilanzen der beiden Probandenkollektive aufgezeigt. Nach i.v.Gabe ergibt sich innerhalb von 168 Std. im Urin und im Stuhl eine Bilanz im Mittel von 91.18 ± 3.83 %, nach oraler Gabe von 85.42 ± 4.81 % der Dosis. Bemerkenswert sind hierbei die erheblichen Schwankungen der ^{3}H-Ausscheidung in den beiden Kollektiven sowohl im Urin als auch im Stuhl.
Die Abb. V zeigt über den gesamten Zeitraum von 7 Tagen den Verlauf des Glykosidbestandes des Organismus bei 10 Probanden. Er wurde berechnet aus der gegebenen Dosis abzüglich der jeweils in Urin und Stuhl ausgeschiedenen Menge. Bei zwei Probanden entfiel wegen unvollständigen Sammelns der ausgeschiedenen Radioaktivität diese Berechnung. Bei sechs Patienten zeigt sich dabei ähnlich wie im Plasma, daß die hier bei semilog.Darstellung abfallenden Kurven ebenfalls nicht monoexponential verlaufen.

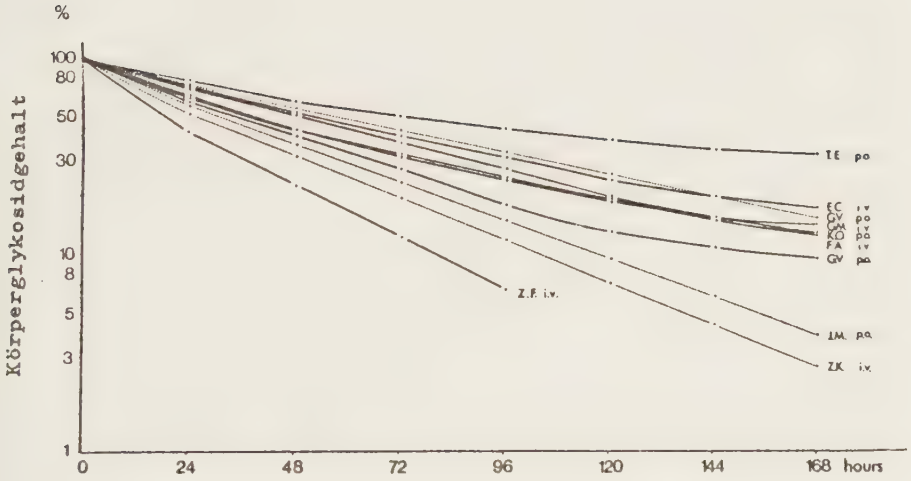
Tab. 6

Proband	renale Ausscheidung in 7 Tagen (% d. Dosis)	Stuhlausscheidung in 7 Tagen (% d. Dosis)
G.M., i.v.	62.3	23.2
Z.K., i.v.	55.6	42.0
Z.F., i.v.	62.5	40.4
E.C., i.v.	59.6	23.4
F.A., i.v.	71.3	15.8
F.G., i.v.	61.8	-
Mittel	62.2 $\pm$ 2.1	29.0 $\pm$ 5.2
T.E., p.o.	53.8	14.0
V.Q., p.o.	47.0	-
G.V., p.o.	50.7	40.3
K.O., p.o.	57.5	30.3
J.M., p.o.	55.0	41.2
G.V., p.o.	67.2	17.2
Mittel	55.2* $\pm$ 2.8	28.6** $\pm$ 5.7

* 2 $p < 0.1$

** n.s.

Abb.: V



Abnahme des Gesamtglykosidgehaltes im menschlichen Körper nach oraler und intravenöser Gabe von ß-Methyldigoxin bei 10 Probanden.

Berechnung der Resorption:

Die Kenntnis des Verlaufs der Plasmakonzentrationen nach i.v. und oraler Gabe von ß-MD erlaubt bereits erste Rückschlüsse auf dessen Resorption. Unter bestimmten Voraussetzungen kann mittels des Dost'schen Prinzips die Resorption durch Vergleich der Flächen unter den jeweiligen Kurven ermittelt werden. Die auf diese Weise bestimmte Resorptionsquote nach Ausmessen der betreffenden Flächen beträgt 89.45 %.
Eine weitere Möglichkeit der Ermittlung der Resorptionsquote besteht im Vergleich der kumulativen Ausscheidung der Radioaktivität im Urin nach i.v. und oraler Gabe des Glykosids. Die auf diese Weise ermittelte Resorptionsquote von ß-MD beträgt 88.79 % und stimmt somit gut mit dem obigen ermittelten Wert überein.

Tab. 8 Berechnung der Resorption:

a)	mittels		Kumulative Urinausscheidung in % der Dosis
	p.o.		55.20 ± 2.83
	i.v.		62.17 ± 2.10
	$\frac{\text{p.o.}}{\text{i.v.}}$	=	88.79 %

b) mittels Flächenvergleich (ausgezählte Flächen unter den Kurven der Probanden, dann gemittelt)

$$\int_0^{168} C_{i.v.} \cdot dt = 9.38 \text{ (\% der Dosis/l·h)}$$

$$\int_0^{168} C_{p.o.} \cdot dt = 8.22 \text{ (\% der Dosis/l·h)}$$

$$\int_{t^x}^{\infty} = \frac{C_t{}^x}{k} \qquad t^x = 120 \text{ h}$$

$C_t{}^x{}_{i.v.} = 0.02$ $\qquad t_{50\%\ i.v.} = 2.05$ Tage bzw. 49.2 h

$C_t{}^x{}_{p.o.} = 0.02$ $\qquad t_{50\%\ p.o.} = 2.08$ Tage bzw. 49.9 h

$K_{i.v.} = 0.0140\ h^{-1}$

$K_{p.o.} = 0.0138\ h^{-1}$

$$\text{Dosis i.v.} \int_{t^x}^{\infty} = \frac{C_t{}^x}{k} = 1.43$$

$$\text{Dosis p.o.} \int_{t^x}^{\infty} = \frac{C_t{}^x}{k} = 1.45$$

$$\int_0^{\infty} C_{i.v.} \cdot dt = 9.38 + 1.43 = 10.81 \text{ \% der Dosis/l h}$$

$$\int_0^{\infty} C_{p.o.} \cdot dt = 8.22 + 1.45 = 9.67 \text{ \% der Dosis/l h}$$

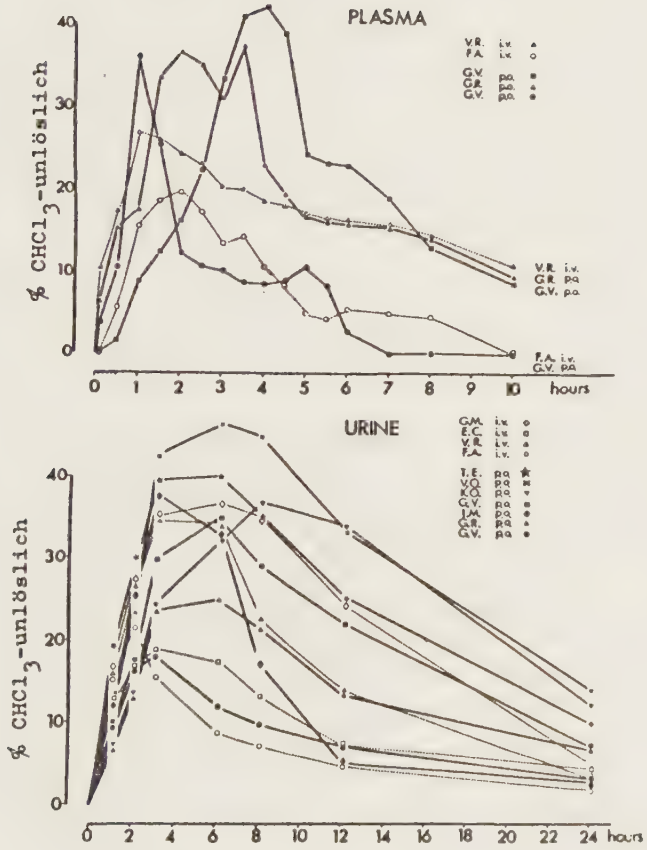
$$\frac{\text{Dosis oral}}{\text{Dosis i.v.}} = \frac{\int_0^{\infty} C_{p.o.} \cdot dt}{\int_0^{\infty} C_{i.v.} \cdot dt} = \frac{\text{Dosis i.v.} \int_0^{\infty} C_{p.o.} \cdot dt}{\text{Dosis p.o.} \int_0^{\infty} C_{i.v.} \cdot dt} = 0.8945 \times 100$$

$$= 89.5\ \%$$

Kinetik der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion in Plasma und Stuhl:

Die folgenden Abb. VI/VII geben den Anteil der nicht mit Chloroform extrahierten Radioaktivität nach Gabe von ß-MD als Funktion der Zeit in Plasma, Urin und Stuhl wieder. Bemerkenswert ist das rasche Auftreten einer polaren Fraktion im Plasma und ebenfalls die rapide Abnahme dieser Fraktion in den ersten 12 Std. nach Gabe des Glykosids. Nach i.v.Gabe wird das Maximum im Plasma im Mittel nach 1.5 Std. erreicht und steigt dabei bis auf 20-27% der zu diesem Zeitpunkt meßbaren Aktivität an. Nach Überschreiten des Maximums zeigen sich bei einigen Probanden im absteigenden Schenkel der Kurve Schulterbildungen oder angedeutete zweite Maxima. Nach 12 Std. lassen sich im Plasma kaum noch polare Metabolite nachweisen.
Einen ähnlichen Verlauf ergibt die Kinetik der polaren Fraktion im Plasma nach oraler Gabe von ß-MD. Hierbei wird das Maximum ebenfalls sehr schnell erreicht, im Mittel nach 2.3 Stunden, jedoch später als nach i.v. Gabe des Glykosids. Der maximale Anteil der polaren Metabolite steigt auf eine Höhe von 36 - 42% der zu diesem Zeitpunkt meßbaren Gesamtradioaktivität an. Nach 12 Stunden sind im Plasma nach oraler Gabe ebenfalls nur noch wenige Prozent an polaren Metaboliten erfaßbar.
Im Urin lassen sich analog den Befunden im Plasma während der ersten Stunden nach Gabe des Glykosids die höchsten Anteile an $CHCl_3$-unlöslichen Produkten nachweisen. Da der Urin von den Probanden zu unterschiedlichen Zeiten spontan gelassen wird, läßt sich die Kinetik nicht so exakt verfolgen wie im Plasma. Nach i.v. Gabe von ß-MD liegen die maximalen $CHCl_3$-unlöslichen Anteile zwischen der 2. und 6.Stunde mit einer Höhe von 19 - 37% der zu diesen Zeiten meßbaren Gesamtaktivität. Ähnlich wie im Plasma beschrieben, sind auch im Urin im absteigenden Schenkel der Kurven vereinzelt Schulterbildungen zu beobachten. Gleiches zeigt der Verlauf der Kinetik im Urin nach oraler Gabe von ß-MD. Hier liegt der größte Anteil an polaren Metaboliten zwischen der 3. und 9. Stunde, tritt damit nicht nur etwas später als nach i.v.Gabe

Abb.: VI

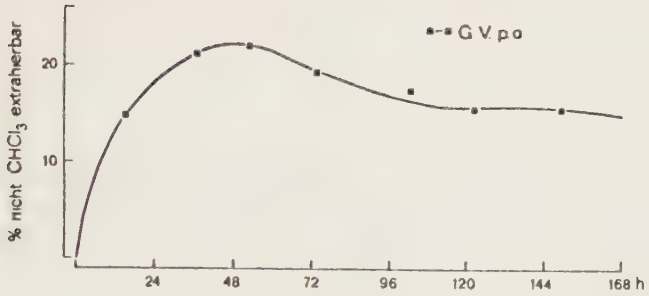


Prozentualer Anteil der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion im Plasma und im Urin nach oraler und intravenöser Gabe von ß-Methyldigoxin

auf, sondern ist dazu im Gegensatz mit einem maximalen Anteil von 19 - 47% höher als nach i.v.Gabe des Glykosids. Betrachtet man die jeweils zusammengehörigen Daten eines Probanden im Plasma und im Urin, so fällt auf, daß die im Urin bestimmten Anteile nach $CHCl_3$-unlöslicher Radioaktivität nahezu alle etwas niedriger liegen als im Plasma. Nach 24 Stunden und im weiteren Verlauf der Meßperiode lassen sich nur noch Spuren an polaren Metaboliten nachweisen. Insgesamt werden im Verlauf von 7 Tagen nach Gabe von ß-MD im Urin 5.49 ± 1.97 % (i.v.) und 5.55 ± 0.67 % der Dosis (p.o.) in Form von $CHCl_3$-unlöslichen Metaboliten ausgeschieden. Der überwiegende Anteil hiervon gelangt dabei in den ersten 12 Stunden zur Ausscheidung und repräsentiert somit rund 10% der in diesem Zeitraum renal eliminierten Gesamtradioaktivität.

Im Gegensatz zum kurzfristigen Auftreten von polaren Metaboliten in Plasma und Urin in den ersten 24 Stunden läßt sich im Stuhl trotz der individuell stark schwankenden Frequenz des Stuhlganges über einen Zeitraum von 168 Stunden - exemplarisch an je einem Probanden nach i.v. und oraler Gabe von ß-MD demonstriert (Abb.VII) - der Verlauf der Kinetik der polaren Fraktion im Stuhl darstellen. Bei den Probanden ist sowohl nach oraler wie nach i.v.Gabe des Glykosids ein Anstieg der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion, die Ausbildung eines deutlichen Maximums zwischen der 24. und 48.Stunde nach Glykosidapplikation und eine langsame Abnahme des polaren Anteils der im Stuhl bestimmbaren Gesamtradioaktivität festzustellen. In beiden Kollektiven liegt die Höhe der Maxima im Mittel bei 20%.

Der Anteil der polaren Metabolite ist nach oraler Gabe von ß-MD höher als nach i.v. Gabe. In 7 Tagen werden nach i.v.Gabe 3.57 ± 1.27 %, nach oraler Gabe 8.25 ± 2.02 % der verabfolgten Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden (Tab. 8). Die Abweichungen der Einzelwerte sind in beiden Kollektiven recht erheblich.



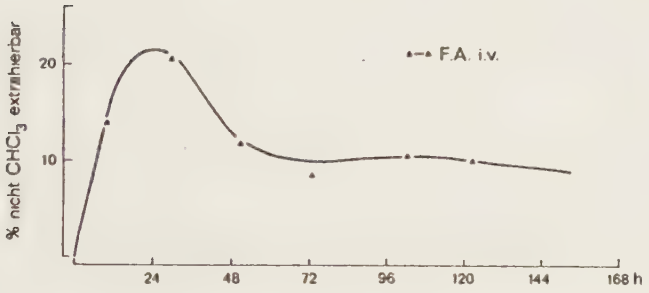


Abb. VII: Kinetik der $CHCl_3$-unlöslichen Fraktion im Stuhl nach oraler und i.v.Gabe von ß-Methyldigoxin

Tab. 8: Ausscheidung der nicht $CHCl_3$-löslichen Fraktion im Urin und im Stuhl in % der Dosis in 168 h

		Urin	Stuhl	U.+St.
G.M.	i.v.	9.42	4.84	14.26
E.C.	i.v.	3.24	-	-
F.A.	i.v.	3.82	2.30	6.12
$\bar{x}$		5.49	3.57	10.19
$\pm S\bar{x}$		1.97	1.27	4.07
T.E.	p.o.	7.18	-	-
V.Q.	p.o.	4.83	-	-
K.O.	p.o.	7.87	8.30	16.17
G.V.	p.o.	4.20	8.41	12.61
J.M.	p.o.	5.49	13.07	18.56
G.V.	p.o.	3.74	3.20	6.94
$\bar{x}$		5.55	8.25	13.57
$\pm S\bar{x}$		0.67	2.02	2.53

Im gesamten Verlauf der Elimination von Radioaktivität über Niere und Darm werden nach i.v. Gabe von ß-MD 10.19 ± 4.07 % und nach oraler Gabe 13.57 ± 2.53 % der Dosis als polare Metabolite ausgeschieden.

DISKUSSION

Bemerkungen zum Versuchsablauf

Die vorliegende Studie über die Pharmakokinetik des Lanataglykosids ß-MD wird als "inter-patient trial" durchgeführt. Dazu werden ausschließlich herz- und nierengesunde nicht vordigitalisierte Probanden mit annäherend gleichem Gewicht herangezogen. Mit wenigen Ausnahmen entspricht das Probanden-Kollektiv der Altersklasse an Patienten, die nach heutigen Vorstellungen vornehmlich der Digitalistherapie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz bedürfen.

Um die Gewohnheiten der meisten Patienten betreffs Einnahme von Pharmaka zu entsprechen, beginnen die oralen Studien stets morgens 15 - 30 min nach Einnahme eines standardisierten Frühstücks bei vorheriger 10 stündiger Nahrungskarenz, die durch die vorausgegangene Nacht für die Probanden leicht einzuhalten ist. Vergleiche der Untersuchungen über die Resorption von Pharmaka bei oraler Medikation sind nur dann möglich, wenn ähnliche standardisierte Versuchsbedingungen eingehalten werden.

Kinetik der Gesamtradioaktivität in Plasma und Urin:

Die Plasmaspiegelkinetik des Lanataglykosids ß-MD beim Menschen sei zunächst an der Plasmakonzentrationskurve (Abb. II) nach oraler Gabe des tritiummarkierten Glykosids veranschaulicht. Das Auftreten eines nose-phänomens in der Plasmakinetik nach oraler Gabe eines Pharmakons, hier von ß-MD, ist stets dann zu beobachten, wenn die Invasionsgeschwindigkeit die Verteilungsgeschwindigkeit übersteigt. Ein gutes Maß für die Invasionsgeschwindigkeit sind Zeitpunkt und Höhe des Plasmaspiegels. Unter den beschriebenen standardisierten Bedingungen vor oraler Applikation des Glykosids erreichen die Plasmakonzentrationen ihr Maximum im Mittel nach 15 Minuten mit einer Höhe von 1,05% der Dosis/l Plasma. Ebenso beobachteten WIRTH und Mitarb. (1971) 30 min nach

ß-MD-Gabe Blutspiegelmaxima. Im Vergleich zu Digoxin und seinen Acetylderivaten (eigene Untersuchungen, DENGLER und Mitarb. (1973), DOHERTY (1968), WIRTH und Mitarb. (1972), RUIZ-TORRES und BURMEISTER (1972) werden nach oraler Gabe von ß-MD um ca. 15 - 30 Minuten frühere und auch höhere maximale Plasmaspiegel gemessen. Das Verfahren zur Bestimmung der statischen Größe der absoluten Resorptionsquote durch Vergleich der Flächenintegrale der Plasmaspiegelkurven nach i.v. und oraler Gabe setzt streng genommen voraus, daß jeweils die gleiche Substanz bzw. Substanzgemisch zur gleichen Zeit im zentralen Kompartiment anzutreffen ist. Dies trifft für ß-MD nicht zu, da der Grad der Demethylierung nach oraler Gabe signifikant höher ist als nach i.v.Gabe und ß-MD gegenüber Digoxin ein kleineres Verteilungsvolumen besitzt. Wahrscheinlich liegt daher die mit der obigen Methode ermittelte Resorptionsquote von 89.45% etwas zu niedrig. Nach WIRTH und Mitarb. (1972) wird ß-MD zu ca. 90 % und nach LARBIG und Mitarb. (1971) zu nahezu 100 % resorbiert.

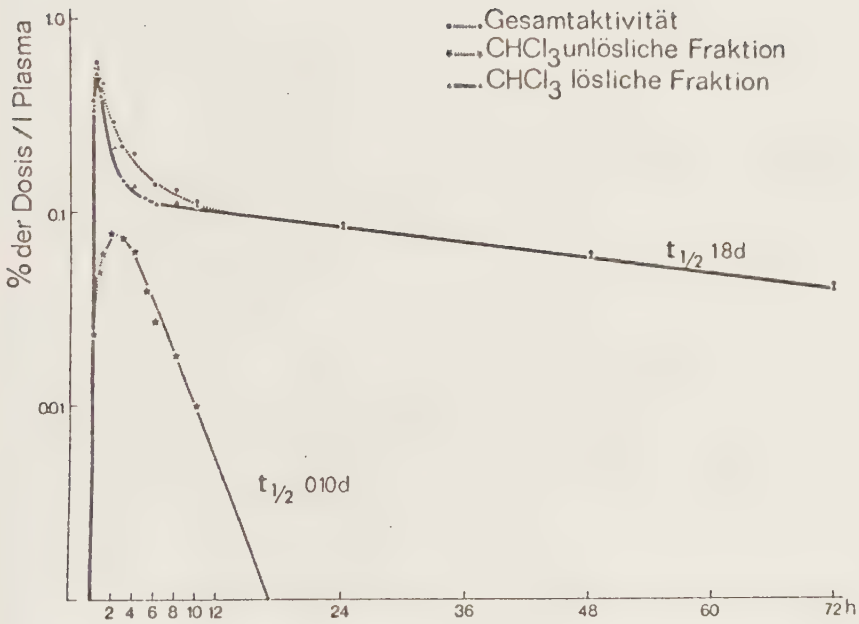
Diese Daten stimmen mit den tierexperimentellen Voruntersuchungen (RIETBROCK und Mitarb. (1972) gut überein, in denen eine ca. dreimal größere Resorptionsgeschwindigkeit des ß-MD verglichen mit Digoxin und ß-Acetyldigoxin nachgewiesen werden konnte. Viel bedeutender als diese statische Größe der absoluten Resorptionsquote ist nämlich der dynamische Parameter Resorptionsgeschwindigkeit. Je höher die Resorptionsgeschwindigkeit ist, desto sicherer wird die Resorption, besonders unter pathologischen Bedingungen. Deshalb hat die bei Tier und Mensch eindeutig nachgewiesene um ein Mehrfaches höhere Resorptionsgeschwindigkeit des ß-MD gegenüber den anderen Digoxinpräparaten eine große therapeutische Bedeutung.

Wie bereits von BRETSCHNEIDER und Mitarb. (1962) nach i.v. Gabe von C^{14}-Lanatosid C beim Hund gezeigt worden ist, kann man den Verlauf der ^{3}H-Konzentrationen im Plasma wie folgt schreiben: Vier Phasen der Elimination der Radioaktivität aus dem Plasma werden an Hand der

Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalles unterschieden. Das Verhalten der Plasmakonzentrationen in der ersten Phase wird vornehmlich durch die Glykosidverteilung im Organismus bestimmt. Der hohe Konzentrationsgradient zwischen dem zentralen Kompartiment Plasma und den verschiedenen Geweben und parenchymatösen Organen mit unterschiedlichen Affinitätsverhältnissen spielen in dieser Phase die entscheidende Rolle. Bereits zwei Minuten nach Beendigung der i.v. Injektion von ß-MD finden sich im zirkulierenden Plasma nur noch 10 - 15 % der verabfolgten Radioaktivität. Im Anschluß an die etwa 30 minütige erste Phase folgt eine etwas verzögert ablaufende Phase, die unter anderem durch einen hohen intensiven Stoffwechsel in der Leber und bereits durch eine starke renale Elimination des Glykosids bestimmt wird (Abb. II). Die starke Anreicherung des Glykosids in der Leber trägt sicherlich zu dem rapiden Abfall der ^{3}H-Konzentrationen im Plasma bei, des weiteren die langsame Rückverteilung aus der Leber. Welchen Einfluß der Stoffwechsel in der zweiten Phase auf die Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma hat, veranschaulicht die Abb. VIII. Zur Zeit der stärksten Anreicherung des Glykosids in der Leber findet auch der höchste Stoffumsatz zu polaren Stoffwechselprodukten statt. Subtrahiert man den Anteil der nicht $CHCl_3$-löslichen Radioaktivität von der Gesamtradioaktivität im Plasma, so erhält man die Kinetik der $CHCl_3$-löslichen Substanzen (Abb. VIII). An dieser Abbildung - exemplarisch an einem Probanden demonstriert - erkennt man, daß sich die Kinetik der $CHCl_3$-löslichen Fraktion im Plasma bereits wesentlich früher, etwa nach der 6. Stunde mit einer einfachen Exponentialfunktion beschreiben läßt, als dies für die Gesamtradioaktivität in diesem Zeitintervall der Fall ist. Für die verzögerte Einstellung eines Gleichgewichtes in den ersten 12 Stunden nach Gabe des Glykosids und damit für die Interpretation der Eliminationskinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma ist das Auftreten der polaren Metabolite von Bedeutung. Dieses Stoffwechselverhalten des Glykosids bleibt bei der Beschreibung der Kinetik der Gesamtradioaktivität im Plasma nach i.v. ^{3}H-Digoxin-Gabe, wie sie von

DOHERTY und PERKINS (1962) gegeben wird, unberücksichtigt, des weiteren die Tatsache, daß die Elimination in den ersten Stunden im Vergleich zu den folgenden Eliminationsphasen der Gesamtradioaktivität in Plasma und Urin mit ständig wechselnden Geschwindigkeitkonstanten vonstatten geht.
Nach ca. 12 Stunden bis zur 48. - 96. Stunde stellt sich ein Pseudogleichgewicht zwischen den verschiedenen Prozessen ein. Die in dieser Phase der Elimination ermittelten biologischen Halbwertzeiten nach i.v. und oraler Gabe von ß-MD (Tab. 3) stimmen mit den Daten aus der Literatur nahezu überein. Nach i.v. Gabe von ß-MD bestimmten KRAMER und Mitarb. (1972) 1,5 - 2,5 Tage, und nach Angaben von WIRTH und Mitarb. (1972) unterscheiden sich die biologischen HWZ der Radioaktivität nach Gabe von ^{3}H-Digoxin und ^{3}H-ß-MD nicht signifikant. So fanden nach i.v. Gabe von ^{3}H-Digoxin MARKUS und Mitarb. (1964) 1,6 - 2,1 Tage, DOHERTY (1968) 1,4 Tage und DENGLER und Mitarb. (1973) 2,2 Tage.
Diese bisher mitgeteilten HWZ von Digoxin und Derivaten wurden vornehmlich im Pseudogleichgewicht bestimmt.
Nach RIETBROCK und Mitarb. (1976) schließt sich diesem Pseudogleichgewicht die terminale Phase der Elimination des Glykosids an (Phase IV). Diese Phase charakterisiert Abbau- und vornehmlich Rückverteilungs- und Ausscheidungsvorgänge des Glykosids. Diese für die Klinik relevante HWZ wurde bisher infolge der kurzen Meßdauer von ca. 48 - 96 Stunden übersehen.
Kürzlich ermittelten RIETBROCK und Mitarb. (1976) mittels des Radioimmunoassay nach Einstellung mit täglichen Erhaltungsdosen eine terminale HWZ von ß-MD von 3,1 d, die nahezu mit dem Abklingen des pharmakologischen Effektes übereinstimmt. Bereits aus diesen Befunden läßt sich vermuten, daß sich die pharmakologischen Rezeptoren für die Digitalisglykoside in einem tiefen Kompartiment be-

Abb.: VIII



Kinetik der Gesamtradioaktivität sowie der chloroform-löslichen und unlöslichen Fraktion im Plasma nach oraler Gabe von ß-Methyldigoxin über 72 Stunden.

finden. Untersuchungen mittels Einzeldosen mit ^{3}H-markiertem ß-MD nach oraler und intravenöser Gabe stellen den Versuch dar, der Forderung eines tiefen Kompartiments für dieses Glykosid nachzugehen.

Da das kumulative Verhalten eines Pharmakons stets durch den langsamsten Eliminationsprozeß bestimmt wird, im Falle des hier dargestellten ß-MD, offenbar durch die Geschwindigkeit der Entfernung aus einem tiefen Kompartiment, ist für die klinische Anwendung bei wiederholter Gabe des Glykosids lediglich die terminale HWZ entscheidend. Diese terminale HWZ von 1,44 - 4,00 Tagen (Tab.3) der Plasmakonzentrationen entspricht der klinischen Abklingquote von ca. 20 %. Daher ist ferner anzunehmen, daß sich die pharmakologischen Rezeptoren für Digitalisglykoside in einem tiefen Kompartiment befinden. Charakteristisch für ein solches Kompartiment ist, daß die Verteilungsgeschwindigkeit in einem solchen Kompartiment kleiner ist als die globale Eliminationsgeschwindigkeit. Weiterhin muß man unterscheiden zwischen der Konzentration im zentralen Kompartiment, welches das Plasma einschließt, und der Kumulation in einem peripheren Kompartiment, in erster Linie wohl Skelett- und Herzmuskulatur. BERTLER und Mitarb. (1973) fanden,daß bei einem nicht vordigitalisierten Patienten nach Einnahme von 25 mg Digoxin in suizidaler Absicht trotz Abfall des Digoxinplasmaspiegels der Glykosidanteil in der peripheren Sklettmuskulatur weiterhin anstieg. Die gleichen Autoren berichten über einen weiteren mit täglich 0,25 mg Digoxin vorbehandelten Patienten, der ebenfalls in suizidaler Absicht 7,5 mg Digoxin nahm. Bei der Darstellung des Digoxinplasmaspiegels dieses Patienten fallen deutlich zwei Phasen der Elimination auf: Eine erste Phase, die sich mit einer HWZ von ca. 24 Stunden über 48 Stunden erstreckt, der sich eine zweite Phase mit einer HWZ von 60 Stunden über den folgenden Zeitraum anschließt. Dies hier beobachtete Phänomen der kontinuierlichen Verlangsamung der Eliminationsgeschwindigkeit,

d.h. ein Anstieg der HWZ in Abhängigkeit von der Dauer der Elimination, konnte man auch für ß-MD nach einmaliger Gabe nachweisen (Abb. II).

Es ist nicht möglich, den zeitlichen Verlauf der Gesamtradioaktivität im Plasma anhand eines offenen Zwei-Kompartiment-Systems zu erklären, wie es von BLANKARD (1971), CHIOU (1972), DENGLER et al. (1973) und LARBIG et al. (1971) für Digoxin versucht wurde, da man zunächst in den ersten zwölf Stunden komplexe Ungleichverteilungen in den Organen sowie einen enterohepatischen Kreislauf annehmen muß. Ferner ist die Annahme, daß die Invasionsgeschwindigkeit bei oraler Gabe für beide Kompartimente gleich sei, mit Sicherheit falsch, da sonst nicht so ein ausgeprägtes nose-Phänomen zustandekommen könnte. Weiterhin erschweren der intensive Stoffwechsel und Rückverteilungsphänomene die Interpretation der komplexen Relation zwischen Plasma und Gewebskonzentrationen der Glykoside. Eine pharmakokinetische Beschreibung aller metabolischen und kinetischen Daten ist wohl nur in einem Multikompartimentsystem zu finden.

Ausscheidung im Urin und Stuhl.

Die mit dem Urin ausgeschiedene ^{3}H-Aktivität von 62,2 % nach i.v. und 55,2 % der Dosis nach oraler Gabe von ß-MD innerhalb von 7 Tagen stimmt mit diesbezüglichen Angaben in der Literatur annähernd überein. WIRTH und Mitarb. (1972) finden nach oraler Gabe 45,6 % innerhalb von 4 Tagen an ^{3}H-Aktivität im Urin. In ähnlicher Größenordnung liegen die Angaben anderer Autoren. So finden MARKUS und Mitarb. (1964) innerhalb von 3 Tagen nach i.v. Gabe von ^{3}H-Digoxin 40,3 %, DOHERTY und Mitarb. (1970) nach 7 Tagen 73,5 %, DENGLER und Mitarb. (1973) nach 4 Tagen 53,4 % der Dosis im Urin wieder. Nach oraler Gabe von Digoxin beträgt die Urinausscheidung nach DOHERTY und Mitarb. (1970) innerhalb von 7 Tagen allerdings nur 33,99 %, nach DENGLER und Mitarb. (1973) 38,5 % der Dosis innerhalb von 4 Tagen.

Angaben über die ^{3}H-Ausscheidung im Stuhl nach i.v. und oraler Gabe von ß-MD liegen in der Literatur bisher nicht vor. Erstmals untersuchten DOHERTY und PERKINS (1962) die Stuhlausscheidung der Radioaktivität nach i.v. Gabe von ^{3}H-Digoxin und fanden ca. 12 % innerhalb von 7 Tagen. MARKUS und Mitarb. (1964) bestimmten in 8 Tagen 7,9 - 20,8 % der verabfolgten Dosis bei Normalpersonen. Eigene Untersuchungen (1972) ergaben eine Aktivitätsausscheidung im Stuhl nach i.v. Gabe von Digoxin im Mittel von 14,3 %, nach oraler Gabe im Mittel von 19,8 der Dosis. Das gleiche Extraktionsverfahren wurde auch zur Bestimmung der Gesamtaktivitätsausscheidung im Stuhl nach oraler Gabe von a-Acetyl- und ß-Acetyldigoxin angewandt. Dabei ergaben sich nach Gabe des a-Acetyldigoxins innerhalb von 7 Tagen eine Gesamtausscheidung von im Mittel 27,2 % und nach Gabe des ß-Acetyldigoxins von 36,9 % der verabfolgten Dosis. Die Gesamtradioaktivitätsausscheidung im Stuhl nach i.v. und oraler Gabe von ß-MD beläuft sich auf im Mittel 28,95 % bzw. 28,58 % der Dosis und sind damit nahezu identisch. Offenbar ist trotz unterschiedlicher Applikation die Gesamtaktivitätsausscheidung über den Darm mittels bilärer Sekretion und

transmuköser Diffusion in das Darmlumen gleich. Bereits aus diesem Befund könnte der Schluß gezogen werden, daß das Glykosid nahezu vollständig in Magen-Darm-Trakt resorbiert wird.
Aus der applizierten Dosis von ß-MD und der tgl. im Urin und Kot ausgeschiedenen Menge errechnet sich der im Körper verbliebene Glykosidrest. Auch in dieser Darstellung (Abb. V) ist zu erkennen, daß der Abfall der im Organismus verbliebenen Glykosidmenge bei 9 von 12 Probanden deutlich von der Linearität abweicht und die HWZ zunehmend größer wird.
Neben der Bestimmung der Resorptionsquote mittels Flächenvergleich besteht weiter die Möglichkeit trotz theoretischer Vorbehalte und methodischer Kritik, eine Resorptionsquote mittels des Verhältnisses der kumulativen Urinausscheidung nach i.v. und oraler Gabe des Glykosids annähernd zu bestimmen. Für ß-MD ergibt sich eine Resorptionsquote von 88,8 %, die damit in der gleichen Größenordnung liegt wie die durch Flächenintegration gewonnene Resorptionsquote.

Polare Fraktion in Plasma, Urin und Stuhl:

Die Kenntnis des Stoffwechsels besonders in den ersten 24 Stunden ist für die Beurteilung der Pharmakokinetik eines Herzglykosids im menschlichen Organismus von Bedeutung, wie bereits bei der Diskussion der Kinetik der chloroformlöslichen und unlöslichen Fraktion im Plasma (Abb.VIII) und Urin (Abb. VI) gezeigt wurde. DWENGER und HABERLAND (1971) wiesen $CHCl_3$-unlösliche Metabolite im Urin von Patienten nach, denen 12-a-^{3}H-Digoxin und dessen Mono- und Diacetylderivate verabreicht wurden. MARCUS et al. (1964) fanden nach Gabe von random labelled ^{3}H-Digoxin polare Metabolite im Urin und Stuhl, die sie als abgespaltene Digitoxosen deuteten.

Die Kinetik dieser polaren Fraktion im Plasma, Harn und Stuhl nach Gabe von ß-MD weicht in den ersten 24 Stunden erheblich von dem Verhalten in den späteren Phasen des Stoffwechsels ab.

Sowohl nach i.v. wie oraler Gabe von ß-MD ist die Geschwindigkeit der Metabolisierung zu polaren Stoffwechselprodukten in den frühen Phasen der Elimination am höchsten. Wenige Stunden nach Gabe des Glykosids sind im Plasma, etwas später im Urin die maximalen Anteile der polaren Fraktion nachweisbar. Dieses rasche Auftreten und ebenso das schnelle Verschwinden der polaren Metabolite ist offenbar bedingt durch die große Aufnahme des Glykosids in die Leber in der initialen Verteilungsphase dieses Pharmakons. In dieser kurzen Zeit soll die Leber bis zu 30 % der verabfolgten Dosis aufnehmen. So würde sich der enorme Stoffumsatz in den ersten 12 Stunden zu polaren Metaboliten erklären. Gleichzeitig scheidet die Leber während dieser Zeit in vermehrtem Maße diese Stoffwechselprodukte in die Blutbahn und damit durch die Niere über den Harn aus, zum anderen über die Galle in den Darm. Das frühere Auftreten des Maximums der polaren Fraktion im Plasma gegenüber dem Urin ist sicherlich bedingt durch eine zeitliche Verzögerung in der Urinausscheidung, da die Bestimmungen im Urin jeweils in Sammelportionen erfolgt. Beim Vergleich der Maxima der polaren Fraktion der einzelnen Probanden im Plasma und Urin fällt auf, daß die Maxima im Urin denen im Plasma dann am frühesten folgen, wenn der Proband häufiger urinierte.
Unterschiede in der Höhe und der Dauer des Auftretens der polaren Fraktion zwischen den beiden Applikationsarten ist wohl im wesentlichen auf eine höhere Anreichung des Glykosids nach oraler Gabe und auf unterschiedliche Metabolisierungsgeschwindigkeiten in der Leber der einzelnen Probanden zurückzuführen. Der Vergleich der Einzelwerte nach i.v. und oraler Gabe von ß-MD läßt jedoch nicht den Schluß zu, daß nach oraler Gabe die Maxima im Urin höher sind als nach i.v. Gabe. Lediglich im Plasma wird ein Unterschied deutlich. Hier steigen die Maxima deutlich höher nach oraler Applikation an. Im Urin wird der Unterschied durch die verzögerte Ausscheidung über die Blase verwischt. Entsprechend der individuellen Funktionstüchtigkeit der Leber schwanken die absoluten renal eliminierten Mengen an polaren Stoffwechselprodukten in den Einzelwerten der Probanden recht erheblich.

Die Kinetik der polaren Fraktion im Plasma und Urin zeigt insofern eine Besonderheit, als nach dem raschen Auftreten der polaren Metabolite zwar ein schneller Abfall derselben stattfindet, nach Überschreiten des Hauptmaximums jedoch kein kontinuierlicher Abfall erfolgt. Im Verlauf dieses Abfalls zeigen sich andeutungsweise weitere Maxima oder Plateaubildungen, die wiederum im Urin schwächer ausgeprägt sind als im Plasma. Eine mögliche Erklärung dieses Befundes könnte ein zeitlich verzögertes Ausschwemmen von unterschiedlichen Fraktionen von polaren Metaboliten aus der Leber sein und deren unterschiedliche Bildungsgeschwindigkeit.
Der weitere Verlauf der Kinetik der polaren Fraktion zeigt, daß nach Ablauf des ersten Tages nur noch Spuren an polaren Metaboliten gebildet und nachgewiesen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 12 herz- und nierengesunden Probanden wurde der zeitliche Verlauf der Radioaktivität im Plasma und die Ausscheidung in Urin und Stuhl über 7 Tage nach einmaliger oraler und intravenöser Gabe von ^{3}H-ß-Methyldigoxin - als Lösung gegeben - gemessen.
62.2 $\pm$ 2.1 % und 28.9 $\pm$ 5.2 % der Dosis nach i.v. Applikation und 55.2 $\pm$ 2.8 % und 28.6 $\pm$ 5.7 % der Dosis wurden nach oraler Gabe des Glykosids innerhalb von 7 Tagen in Urin und Stuhl ausgeschieden. Diese Daten lassen vermuten, daß dieses Glykosid als Lösung gegeben nahezu vollständig resorbiert wird. Die Kinetik der Plasmakonzentrationen zeigt vier Phasen bei 8 von 12 Probanden. Die erste und zweite Phase repräsentiert eine rasche Aufnahme, Gewebs- und Organverteilung, hohe Stoffwechselaktivität und renale Elimination. 12 Stunden nach Erreichen eines Pseudogleichgewichtes (Phase III) fällt die Plasma-^{3}H-Kinetik mit einer mittleren HWZ von 1.3 Tagen ab. 48 - 96 Stunden nach Gabe des Glykosids zeigt sich ein viertes Segment mit einer Plasma-HWZ im Mittel von 2.8 Tagen. Diese terminale HWZ deutet auf das Vorliegen eines tiefen Kompartiments hin und deckt sich mit der klinisch ermittelten HWZ des pharmakologischen Effektes, was wiederum zu der Vermutung Anlaß gibt, daß der pharmakologische Rezeptor für Digitalisglykoside in einem solchen tiefen Kompartiment lokalisiert ist.

LITERATURVERZEICHNIS

BERTLER, A., GUSTAFSON, A., REDFORS, A.: Acta med. scand. 194, 245 (1973)

BLANKART, R. u. R. PREISIG: Schweiz.med.Wschr. 100, 2163 (1970)

BLANKART, R.: Ther.Umsch. 28, 205 (1971)

BRETSCHNEIDER, H.J., P. DOERING, W. EGER, G. HABERLAND, K. KOCHSIEK, H. MERCKER, F. SCHELER u. G. SCHULZE: Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak.244, 117 (1962)

CHIOU, W.L.: J.Pharm.Pharmacol. 34, 342 (1972)

DENGLER, H.J., G. BODEM u. K. WIRTH: Arzneimittel-Forsch. 23, 64 (1973 a)

DENGLER, H.J., G. BODEM u. K. WIRTH, in: Proceedings of the Fifth International Congress on Pharmacology, San Francisco 1972, Vol. 3, Hrsg. G.H. Acheson, S. Karger, Basel 1973 (1973 b)

DOHERTY, J.E. u. W.H. PERKINS: Amer.Heart J. 63, 528 (1962)

DOHERTY, J.E.: Amer.J.med.Sci. 255, 382 (1968)

DOHERTY, J.E., W.J. FLANIGAN, M.L. MURPHY, R.T.BULLOCH, G.L. DALRYMPLE, O.W. BEARD u. W.H. PERKINS: Circulation 42, 867 (1970)

DWENGER, A. u. G. HABERLAND: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 270, 102 (1971)

FIEHRING, H., A. SUNDERMANN u. J. KNAPPE: Dtsch.Gesundh.-Wes. 13, 1334 (1963)

GRAUWILER, J., W.R. SCHALCH u. M. TAESCHLER: Schweiz. med. Wschr. 96, 1381 (1966)

KAISER, F.: Planta med. (Stuttg.) 20, Suppl. 4, 52 (1971)

KÖHLER, J.A., R. POLLMER u. J. SCHOEDEL: Fortschr.Med. 89, 929 (1971)

KÖNIG, E. u. A. OHLY: Med.Klin. 65, 296 (1970)

KRAMER, P., J. HORENKAMP, B. WILLMS u. F. SCHELER: Dtsch. med.Wschr. 95, 444 (1972)

KUHN, R. und H. TRISCHMANN: Chem.Ber. 96, 284 (1963)

LARBIG, D., F. SCHELER, H.-J. SCHMIDT, G. BETZIEN u. B. KAUFMANN: Klin.Wschr. 49, 604 (1971)

MARCUS, F.I., G.J. KAPADIA u. G.G. KAPADIA: J.Pharmacol. exp.Ther. 145, 203 (1964)

MARCUS, F.I. u. G.G. KAPADIA: Gastroenterology 47, 517 (1964)

MEGGES, S.R. u. K. REPKE: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path.Pharmak. 241, 534 (1961)

ORZECHOWSKI, G.: Dtsch.Apoth. 20, 444 (1968)

RIETBROCK, N., CH. RENNEKAMP, H. RENNEKAMP, K.v.BERGMANN u. U. ABSHAGEN: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 272, 450 (1972 a)

RIETBROCK, N., U. ABSHAGEN, K.v.BERGMANN u. H. KEWITZ: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 274, 171 (1972 b)

RIETBROCK, N., GUGGENMOS, J., KUHLMANN, J. u. HESS, U.: Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 373 (1976)

RUIZ-TORRES, A. u. H. BURMEISTER: Klin.Wschr. 50, 191 (1972)

STORZ, H.: Dtsch.med.Wschr. 93, 523 (1968)

STORZ, H.: Med.Welt (Stuttg.) 21, 2066 (1970)

WIRTH, K., G. BODEM u. H.J. DENGLER: Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 269, 427 (1971)

WIRTH, K., G. BODEM u. H.J. DENGLER, in: Aktuelle Digitalisprobleme, Hrsg. R. SCHRÖDER u. K. GREEFF, Urban & Schwarzenberg, München 1972

Herrn Professor Dr. N. Rietbrock danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für die freundliche Betreuung und für wertvolle Anregungen zur Erstellung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 6.6.46 wurde ich als Tochter des praktischen Arztes Dr.med. Johannes-Heinrich R e n n e k a m p und seiner Ehefrau Ruth, geb. Petruschke, in Wrestedt geboren.

1953 wurde ich in die Grundschule in Wrestedt eingeschult. 1958 wechselte ich auf das naturwissenschaftliche und neusprachliche Gymnasium in Uelzen über und bestand dort 1966 mein Abitur.
Im Wintersemester 1966/67 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Nach dem Vorphysikum 1967 und dem Physikum 1969 in Berlin ging ich nach dem ersten klinischen Semester an die Universität Freiburg i.Br. Nach dem Wintersemester 1970/71 kehrte ich nach Berlin zurück und begann während der klinischen Semester mit meiner Doktorarbeit in der klinischen Pharmakologie des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin. Während meines klinischen Studiums arbeitete ich als studentische Hilfskraft im biochemischen Praktikum für Mediziner bis zu meinem Staatsexamen, das ich im Februar 1973 abschloß.
Im Dezember 1973 begann ich als Medizinalassistentin an der medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz. Vom 1.4. bis 31.8.74 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der chirurgischen Abteilung des Martin-Luther Krankenhauses, vom 1.1. bis 28.2.75 und vom 1.5. bis 31.5.75 in der Frauenklinik Charlottenburg und vom 1.3. bis 30.4.75 in der Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow Krankenhauses.

Seit 1972 bin ich mit dem wissenschaftlichen Assistenten Wolfgang P e l l n i t z verheiratet. Im Juni 1973 wurde unser Sohn Alexander und im Juli 1975 unsere Tochter Christina geboren. Aus diesem Grunde übe ich z.Z. keine medizinische Tätigkeit aus.

Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106 (Hinterhaus) 1 Berlin 12
312 88 85
313 81 98